

## 総説特集：味覚（うま味）と口腔保健：より健康な生活を目指して－6

## のどごしについての生理学的考察

北川 純一<sup>1)\*</sup>・高辻 華子<sup>1)</sup>・高橋 功次朗<sup>1)</sup>・真貝 富夫<sup>2)</sup>(<sup>1</sup>新潟大学大学院・医歯学総合研究科・摂食環境制御学講座・口腔生理学分野、<sup>2</sup>新潟リハビリテーション大学)

「おいしさ」にとって重要な要素である「のどごし」の形成には、咽頭・喉頭領域の感覚が深く関与していると考えられる。しかしながら、咽頭・喉頭領域の感覚についての研究報告はあまり多くない。本稿では、これまでの研究によって明らかにされた咽頭および喉頭領域を支配する神経（舌咽神経咽頭枝と上喉頭神経）の味覚応答特性について紹介するとともに、近年、盛んに研究されている TRP チャネルファミリーとのどごし感覚の関連性を検討する。さらに、健康的な生活を過ごすために大切な摂食（嚥下）機能に対する咽頭・喉頭領域からの求心性情報の役割について考察する。

キーワード：のどごし、咽喉頭、味覚、TRP チャネル、嚥下

## はじめに

食べ物や飲み物を飲み込むときの感覚は、「のどごし」と呼ばれ、「おいしさ」に重要な感覚として注目されている。のどごし感覚には、咽頭および喉頭領域を支配する神経応答が深く関与していると考えられる。

咽頭・喉頭領域の味覚神経（舌咽神経咽頭枝と上喉頭神経）の味覚応答特性は、舌の味覚神経（鼓索神経と舌咽神経舌枝）とは明らかに異なっている。舌咽神経咽頭枝と上喉頭神経は、鼓索神経や舌咽神経舌枝に比べ、4基本味に対する応答性はあまりよくない。しかしながら、水やアルコールに高い興奮性を示す。また、うま味や脂肪酸（長鎖脂肪酸）に対しても興奮する。

1989年に発見された Transient receptor potential (TRP) チャネルは、現在では、様々な機能を有するイオンチャネルファミリーを構成していることが明らかになっている。例えば、唐辛子の成分（カプサイシン）によって活性化する TRPV1 が属する TRPV ファミリーは、機械刺激・熱刺激・pH の変化・浸透圧の変化で活性化される。また、TRPM

ファミリーは、冷刺激で活性化され、メントール刺激に応答する。咽頭・喉頭領域に発現している TRP チャネルが、のどごし感覚の形成に必要な温度や触・圧などの感覚を受容している可能性がある。

健康的な生活を過ごすために大切な摂食（嚥下）機能は、咽頭・喉頭領域からの求心性情報が深く関与している。食べ物や飲み物を飲み込む際に受容する味・温度・触・圧などの感覚情報は嚥下中枢で処理され、嚥下を誘発させる。近年、内因性カンナビノイド (2-AG) が抑制性ニューロンからのシナプス伝達を抑制することによって、嚥下中枢内の興奮性ニューロンの作用を有意にし、嚥下が促進的に誘発されることが示唆された。この機序により、のどごしやおいしさ感覚を意識し、楽しく食事することが嚥下反射を促す可能性があることについて紹介する。

## 1. 咽頭・喉頭領域の味覚応答特性

味覚受容器である味細胞が存在する味蕾の数を調べた報告によると、ヒトの咽頭・喉頭領域には、全体の味蕾数（約 8000 個）の内、約 25% が存在する<sup>1)</sup>。

Received June 28, 2013; Accepted July 10, 2013

A physiological study of NODOGOSHI feeling.

\*Junichi Kitagawa: Division of Oral Physiology, Department of Oral Biological Science, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, 2-5274 Gakkocho-dori, Niigata 951-8514; kitagawa@dent.niigata-u.ac.jp; Fax: +81-25-225-0281

北川 純一・高辻 華子・高橋 功次朗・真貝 富夫

この数は、咽頭・喉頭領域における味蕾分布が約10%であるラット（総数：約1400個）<sup>1)</sup>やハムスター（総数：700個）<sup>1)</sup>と比べるとかなり多い。舌領域に存在する味蕾は、茸状乳頭、葉状乳頭、有郭乳頭と呼ばれる舌上皮の小さな突起構造内に存在しているが、咽頭・喉頭領域の味蕾は、粘膜上皮内に漂うようにポツポツと存在している。舌の味蕾に比べ、咽頭・喉頭領域の味蕾は小型であるが、基本的に類似した免疫組織学的特性を持つ<sup>2,3)</sup>。

咽頭・喉頭領域への味刺激に対して神経が興奮し、中枢へ送られる求心性情報が、のどごし感覚の形成に重要と考えられる。しかしながら、咽頭・喉頭領域の感覚を支配している舌咽神経咽頭枝と上喉頭神経の味覚応答についての研究報告は多くない。これまでに報告されているいくつかの研究結果から、咽頭・喉頭領域の味覚神経（舌咽神経咽頭枝・上喉頭神経）と口腔領域の味覚神経（鼓索神経・大錐体神経・舌咽神経舌枝）の4基本味（甘味・塩味・酸味・苦味）および水に対する応答性の違いを、図1にまとめた<sup>4)</sup>。

口腔領域の味覚神経の味刺激に対する興奮は、水によって抑制される。しかしながら、舌咽神経咽頭枝と上喉頭神経には、水に反応する水線維と呼ばれる神経線維が多く含まれている。例えば、喉頭領域への水刺激は、上喉頭神経を持続的に興奮させる（図2）<sup>5)</sup>。ヒトの上喉頭神経も同様に水刺激に反応することが報告されている<sup>6)</sup>。つまり、咽頭・喉頭領域の味覚神経は、水刺激に興奮するという特徴を

もつ<sup>7)</sup>。また、舌咽神経咽頭枝と上喉頭神経は、アルコールに対しても高い応答性を示す<sup>4,5,7)</sup>。4基本味に対する応答性は、口腔領域の味覚神経に比べるとあまりよくないため、味質の判定には優れていない。その他に、うま味物質であるグルタミン酸ナトリウムやイノシン酸ナトリウムに興奮し（図3）<sup>8,9)</sup>、オレイン酸など長鎖脂肪酸に反応することが報告されている<sup>10)</sup>。さらに、舌咽神経咽頭枝と上喉頭神経の神経応答には、NaClにより抑制されるという特徴がある。生理食塩水の塩分濃度（0.15 M NaCl）では、味刺激によって発生した興奮の殆どが消失し

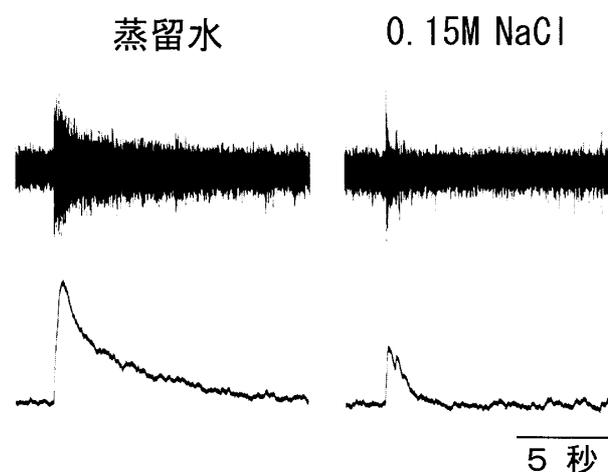


図2 水刺激に対するウサギ上喉頭神経応答

上段：インパルス応答、下段：積分応答。喉頭領域への水刺激は、上喉頭神経を持続的に興奮させる。（文献5より改変引用）

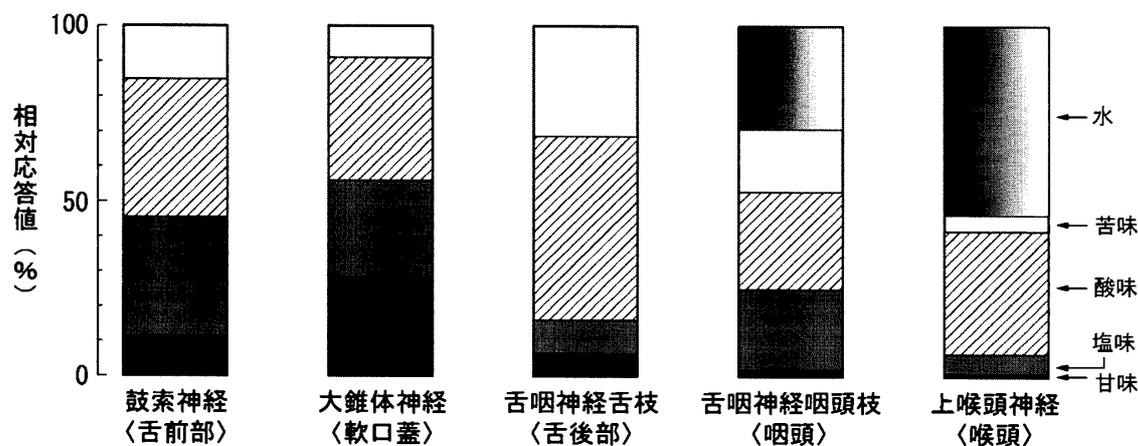


図1 味覚神経の4基本味と水に対する神経応答特性

咽頭・喉頭領域の味覚神経である舌咽神経咽頭枝と上喉頭神経は、水刺激に対して応答する特性を持つ。（文献1および4より改変引用）

## のどごしについての生理学的考察

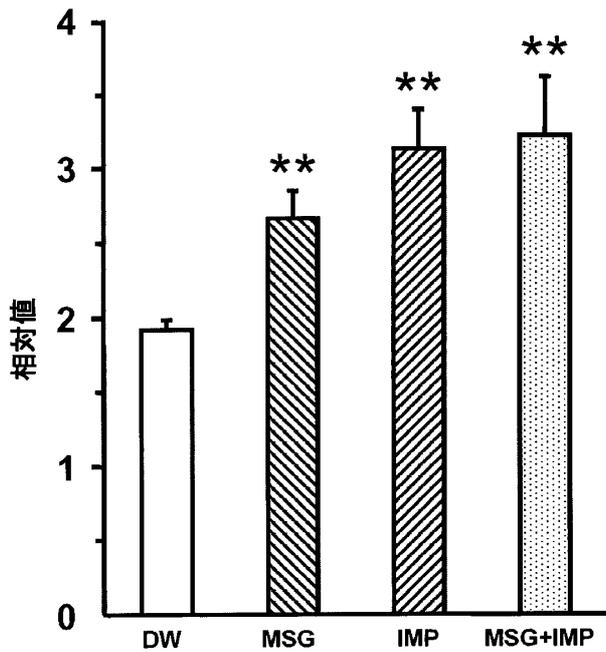


図3 うま味に対するマウス舌咽神経咽頭枝応答  
蒸留水 (DW)、グルタミン酸ナトリウム (0.1 M MSG)、イノシン酸ナトリウム (10 mM IMP) および 0.1 M MSG+10 mM IMP で、マウス咽頭領域を刺激したときの舌咽神経咽頭枝の応答。刺激後 2 秒間の神経応答量を、生理食塩水に対する応答を 1.0 として相対値で示した (平均値 ± SE)。(文献 8 より改変引用)

てしまう<sup>5,7,11)</sup>。

このように咽頭・喉頭領域の味覚応答特性は、口腔領域の味覚神経とは明らかに異なるため、食べ物や飲み物が口腔内にあるときと飲み込むときに、質の異なる味覚情報を中枢に送ることになる。食べ物や飲み物を口にし、咀嚼して、飲み込むという過程により、この質の違う情報が中枢で統合され、複雑なのどごし感覚が形成されるのであろう。

## 2. のどごしと TRP チャンネル

Transient receptor potential (TRP) チャンネルは、1989 年にショウジョウバエ TRP 遺伝子が同定されて以来、世界中で研究が推し進められ、多くの機能を有するイオンチャンネルファミリーを構成していることが明らかになっている<sup>12)</sup>。とりわけ、TRPV ファミリーの TRPV1 は、唐辛子の成分 (カプサイシン) によって活性化することでよく知られている。また、TRPV1、TRPV2、TRPV3、TRPV4 や TRPM ファ

ミリーの TRPM2、TRPM4、TRPM5、TRPM8 は温度刺激によって活性化される (表 1)<sup>13)</sup>。これらの TRP チャンネルの中で、TRPV1、TRPV2、TRPV3、TRPV4 および TRPM8 は感覚神経に発現する<sup>13)</sup>。したがって、食塊が咽頭・喉頭領域を通過するとき、これらの TRP チャンネルを介して、食塊の温度感覚情報を中枢へ送っている可能性が考えられる。さらに、表 1<sup>13)</sup> にあるように、それぞれの TRP チャンネルは、機械刺激・熱刺激・pH の変化・浸透圧の変化などで活性化される。また、TRPV4 は浸透圧刺激で活性化するため、咽頭・喉頭領域を支配している神経のもっとも特徴的な応答特性である水応答に関わっているのかもしれない。さらに、表 1 に記載されていないが、TRPM5 は、うま味・甘味・苦味を受容に関与することが報告されている<sup>14,15)</sup>。

これらを考慮すると、TRP チャンネルは、のどごし感覚の形成に必要な要素と考えられる味以外の感覚 (温度や触・圧感覚など) を受容する役割を担っている可能性がある。

## 3. 咽頭・喉頭感覚と摂食機能(嚥下反射)

食べ物や飲み物をおいしく味わい摂取することは、健康的な生活を過ごすための基本である。のどごしに重要な咽頭・喉頭領域の感覚は、摂食機能である嚥下反射と深く関わっている。食塊による咽頭粘膜への機械刺激が、嚥下反射の誘発に重要であると考えられているが、味覚などの化学刺激も有効である。味覚誘発性嚥下の研究では、咽頭領域への水刺激が効果的であることが報告されている<sup>16,17)</sup>。また、咽頭または喉頭領域への酸味刺激には、水刺激よりも著しい嚥下誘発効果があることを示した研究もある<sup>18)</sup>。

咽頭・喉頭粘膜が受容する食塊の味・触・圧・温度などの感覚情報は、舌咽神経咽頭枝や上喉頭神経を經由して嚥下中枢へ送られる。これらの情報は嚥下中枢で処理され、嚥下反射が誘発される。嚥下中枢のメカニズムについては未だ不明な部分が多いが、近年、カンナビノイドを用いて、嚥下反射が亢進する中枢機序を考察した研究結果が報告された<sup>19)</sup>。

カンナビノイドは大麻に含まれる化学物質の総称であり、カンナビノイド受容体を介して様々な作用を発現する。これまでにカンナビノイドには、鎮痛・沈静・食欲増進・眼圧の緩和・嘔吐抑制などの

北川 純一・高辻 華子・高橋 功次郎・真貝 富夫

表1 温度受容体である TRP チャンネルと温度以外の活性化刺激の分類

TRPM5 については、うま味・甘味・苦味の受容に関与していることが報告されている。(文献 13 より引用)

受容体	活性化温度閾値	体のどこにあるか	温度以外の活性化刺激
TRPV1	43℃ <	感覚神経・脳	カプサイシン・酸・アリシン <sup>1)</sup>
TRPV2	52℃ <	感覚神経・脳・脊髄・肺・肝臓・ひざ・大腸	機械刺激
TRPV3	32 ~ 39℃ <	皮膚・感覚神経・脳・脊髄・胃・大腸	カンフル・カンバクロー <sup>2)</sup> ・2-APB <sup>3)</sup> サイモール <sup>4)</sup>
TRPV4	27 ~ 35℃ <	皮膚・感覚神経・脳・腎臓・肺・内耳	低浸透圧刺激・脂肪・機械刺激 (未確定)
TRPM4		心臓・肝臓など	
TRPM5	warm	味蕾細胞・すい臓	カルシウムイオン
TRPM2	36℃ <	脳・すい臓など	環状 ADP リボース・ $\beta$ -NAD <sup>+</sup> ・ADP リボース
TRPM8	<25 ~ 28℃	感覚神経	メントール
TRPA1	<17℃	感覚神経・内耳	アレルイソチオシアネート <sup>5)</sup> ・シナモール <sup>6)</sup> ・カルバクロー <sup>6)</sup> ・アリシン・機械刺激 (未確定)

注 1) ニンニクの辛味成分、2) オレガノの主成分、3) 2-アミノエトキシジフェニルボレート、4) タイムの主成分、5) ワサビの辛味成分、6) シナモンの辛味成分

作用があることが知られており、様々な疾患に対する薬剤として使用され、その治療効果が報告されている。

麻酔下ラットに、合成カンナビノイド (WIN 55,212-2) を投与すると、上喉頭神経電気刺激誘発性の嚥下反射が促進した。さらに、嚥下中枢において、CB1 受容体 (カンナビノイド受容体) がグルタミン酸作動性ニューロン (興奮性シナプス) より GABA 含有ニューロン (抑制性シナプス) に多数存在することが判明した。また、シナプス前終末にある CB1 受容体にリガンドが結合すると、神経伝達物質の放出が抑制されることが知られている。おそらく、WIN 55,212-2 が嚥下中枢内の CB1 受容体に結合し、多くの抑制性シナプスにおいて伝達物質の放出が抑制されたため、結果的に興奮性シナプスの作用が有意になり、嚥下反射を促進するのであろうと考えられる (図 4)。

生体内では内因性カンナビノイド (2-AG) が、WIN 55,212-2 の役割を果たすのではないかと考えられる。2-AG は、シナプス後ニューロンの活動性

が高くなったときに産生され、細胞外に放出される。そして、放出された 2-AG はシナプス前終末の CB1 受容体に結合し、そのシナプスの神経伝達物質の放出を抑制する (逆行性シナプス伝達抑圧) (図 5)<sup>20,21)</sup>。嚥下中枢内のニューロン群を活性化させるために、のどごしやおいしさを楽しみながら食事することは、食べ物を飲み込む (嚥下) ことに対して効果的に作用するのかもしれない。

## おわりに

これまでの味覚研究の多くは、舌領域の味細胞や味覚神経を中心に進められてきた。舌領域は、食べ物や飲み物を最初に口腔内に摂取したときの味の判断には重要な部位であるが、のどごし感覚の形成は直接的に関与するとは考え難い。咽頭・喉頭領域は、確かに味質の判定性はあまり優れていない。しかしながら、我々は食事をするときに、咽頭・喉頭領域が関与するのどごし感覚を重要視する。のどごしという感覚は、食べ物を飲み込むときに発生する味や触・圧・温度感覚など、様々な感覚情報により

のどごしについての生理学的考察

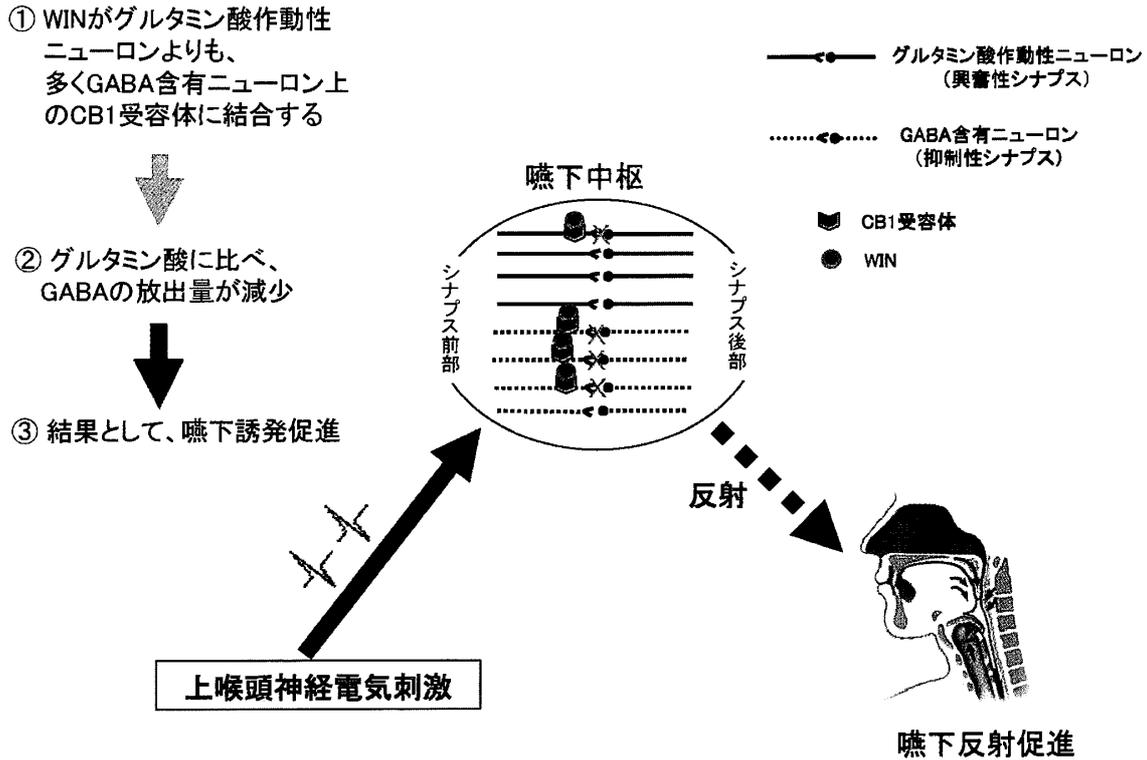


図4 WIN 55, 212-2 (WIN) による嚥下反射促進の機序

シナプス前終末のCB1受容体にWINが結合すると、神経伝達物質の放出が抑制される。

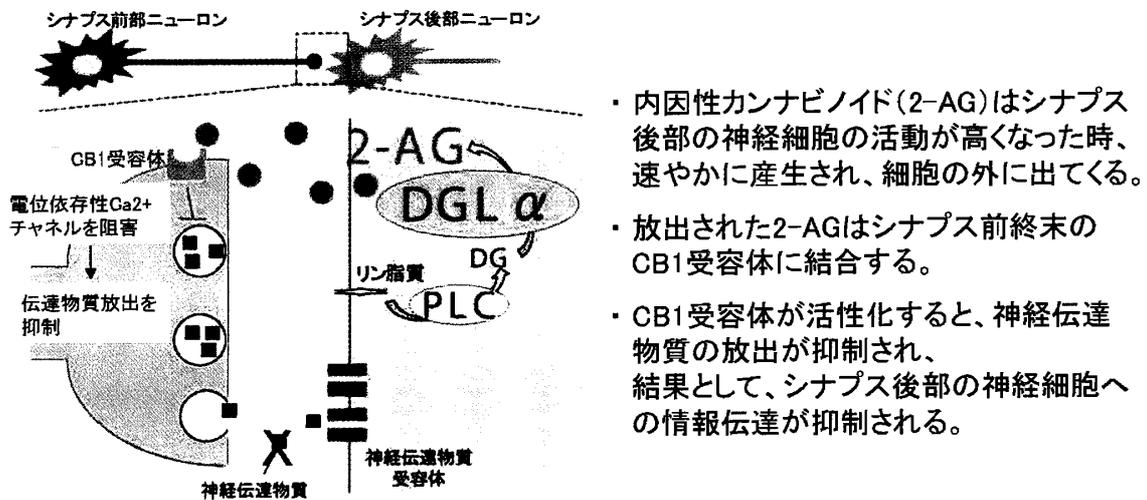


図5 内因性カンナビノイド(2-AG)による逆行性シナプス伝達抑制

形成される。また、これらの咽頭・喉頭感覚は、健康的に生きるために必要な摂食(嚥下)機能にとっても重要な要素でもある。

これまでの生理学的手法を用いた研究により、咽頭・喉頭領域の味覚神経が、舌領域を支配する味覚神経とは、かなり異なる味覚応答特性をもっていることが明らかになった。さらに、分子生物学の発展

に伴い、のどごし感覚に関与しているかもしれない受容体も判明してきた。

今後、「のどごし」という主観的で曖昧ながら、どこか共通した概念をもつ感覚が解明されることを期待したい。

## 文 献

- 1) 花森隆充: 咽頭・喉頭の味覚. 味と匂誌 3, 13-21 (1996)
- 2) 南仁成, 宮崎純二, 松尾博道, 前山忠嗣, 進武幹: ヒト喉頭味蕾の免疫組織化学的検討. 喉頭 7, 14-19 (1995)
- 3) Kano M, Shimizu Y, Okayama K and Kikuchi M: Quantitative study of ageing epiglottal taste buds in humans. *Gerodontology* 4, 169-172 (2007)
- 4) 高辻華子, 北川純一, 真貝富夫: のど越しの味と嚥下. *JOHNS* 29, 57-60 (2013)
- 5) 北川純一, 真貝富夫: 喉越しの美味しさ. 味と匂誌 7, 199-202 (2000)
- 6) 嶋田武文, 石丸正, 三輪高喜, 古川昶: ヒト上喉頭神経の水応答. 味と匂誌 5, 465-466 (1998)
- 7) 真貝富夫: 咽喉頭の味覚応答特性—のど越しの味. 味と匂誌 6, 33-40 (1999)
- 8) Kitagawa J, Takahashi Y, Matsumoto S and Shingai T: Response properties of the pharyngeal branch of the glossopharyngeal nerve for umami taste in mice and rats. *Neurosci Lett* 417, 42-45 (2007)
- 9) Arai T, Ohkuri T, Yasumatsu K, Kaga T and Ninomiya Y: The role of transient receptor potential vanilloid-1 on neural responses to acids by the chorda tympani, glossopharyngeal and superior laryngeal nerves in mice. *Neurosci* 165, 1476-1489 (2010)
- 10) Kitagawa J, Shingai T, Kajii Y, Takahashi Y, Taguchi Y and Matsumoto S: Leptin modulates the response to oleic acid in the pharynx. *Neurosci Lett* 423, 109-112 (2007)
- 11) Bradley RM: Sensory receptors of the larynx. *Am J Med* 108, 47S-50S (2000)
- 12) 沼田朋大, 香西大輔, 高橋重成, 加藤賢太, 瓜生幸嗣, 山本伸一郎, 金子雄, 真本達生, 森泰生: TRP チャネルの構造と多様な機能. 生化学 81, 962-983 (2009)
- 13) 富永真琴: 温度を感じるしくみ. 総研大ジャーナル 10, 41-45 (2006)
- 14) Zhang Y, Hoon MA, Chandrashekar J, Mueller KL, Cook B, Wu D, Zuker CS and Ryba NJ: Coding of sweet, bitter, and umami tastes: different receptor cells sharing similar signaling pathways. *Cell* 112, 293-301 (2003)
- 15) Talavera K, Yasumatsu K, Voets T, Droogmans G, Shigemura N, Ninomiya Y, Margolskee RF and Nilius B: Heat activation of TRPM5 underlies thermal sensitivity of sweet taste. *Nature* 438, 1022-1025 (2005)
- 16) Shingai T and Shimada K: Reflex swallowing elicited by water and chemical substances applied in the oral cavity, pharynx, and larynx of the rabbit. *Jpn J Physiol* 26, 455-469 (1976)
- 17) Shingai T, Miyaoka Y, Ikarashi R and Shimada K: Swallowing reflex elicited by water and taste solutions in humans. *Am J Physiol* 256, R822-826 (1989)
- 18) Kajii Y, Shingai T, Kitagawa J, Takahashi Y, Taguchi Y, Noda T and Yamada Y: Sour taste stimulation facilitates reflex swallowing from the pharynx and larynx in the rat. *Physiol Behav* 77, 321-325 (2002)
- 19) Mostafaezur RM, Zakir HM, Takatsuji H, Yamada Y, Yamamura K and Kitagawa J: Cannabinoids facilitate the swallowing reflex elicited by the superior laryngeal nerve stimulation in rats. *PLoS ONE* 7, e44023 (2012)
- 20) Tanimura A, Yamazaki M, Hashimoto Y, Uchigashima M, Kawata S, Abe M, Kita Y, Hashimoto K, Shimizu T, Watanabe M, Sakimura K and Kano M: The endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol produced by diacylglycerol lipase alpha mediates retrograde suppression of synaptic transmission. *Neuron* 65, 320-327 (2010)
- 21) 谷村あさみ, 橋本谷祐輝, 狩野方伸: 内因性カンナビノイドによる逆行性シナプス伝達調節のメカニズム. 生化学 83, 707-714 (2011)

<著者紹介>

北川 純一 (きたがわ じゅんいち) 氏略歴

- 1998年3月 新潟大学歯学部歯学科卒業
- 2002年3月 新潟大学大学院歯学研究科歯学基礎系(口腔生理学)修了博士(歯学)
- 2002年4月 ミシガン大学歯学部博士研究員
- 2003年9月 日本大学歯学部生理学教室助手
- 2006年4月 日本歯科大学生命歯学部生理学講座講師
- 2008年4月 日本大学歯学部生理学教室専任講師
- 2009年10月 新潟大学大学院医歯学総合研究科摂食環境制御学講座口腔生理学分野准教授



高辻 華子 (たかつじ はなこ) 氏略歴

- 2008年3月 明海大学歯学部卒業
- 2009年3月 明海大学歯学部付属病院歯科臨床研修修了
- 2012年9月 新潟大学大学院医歯学総合研究科博士課程修了博士(歯学)
- 2012年11月 新潟大学大学院医歯学総合研究科口腔生理学分野研究員
- 2013年4月 新潟大学大学院医歯学総合研究科歯科矯正学分野研究員



高橋 功次郎 (たかはし こうじろう) 氏略歴

- 2008年3月 奥羽大学歯学部卒業
- 2009年3月 新潟大学医歯学総合病院歯科臨床研修修了
- 2010年4月 新潟大学大学院医歯学総合研究科博士課程(歯科矯正学分野)入学



真貝 富夫 (しんがい とみお) 氏略歴

- 1967年 新潟大学理学部卒業
- 1967年 新潟大学歯学部助手
- 1973年 秋田大学医学部講師
- 1978年 新潟大学歯学部助教授
- 2001年 新潟大学大学院医歯学総合研究科助教授
- 2008年 新潟リハビリテーション大学院大学教授
- 2010年 新潟リハビリテーション大学教授
- 2012年 新潟リハビリテーション大学非常勤講師

